UEBER
DIGITALININJEKTIONEN
UND DEREN
WIRKUNG AUF DIE KOERPERTEMPERATUR
DES MENSCHEN.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

VORGELEGT VON

CARL BRENZINGER

MEDICINALRATH

AUS

KANDERN.

ACAD. LUDO.BAT. BIBL.

WÜRZBURG.

C. J BECKER'S UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI.

1902.

Zu den Versuchen über den vorliegenden Gegenstand, deren Resultate ich hier mittheilen will, wurde ich im Jahre 1870, als ich Assistenzarzt an der Heil- und Pflege-Anstalt zu Pforzheim war, durch die Mittheilung eines Kollegen veranlasst, wonach in England gegen Epilepsie Digitalininjektionen bei gleichzeitigem innerlichem Gebrauch von Bromkalium mit Erfolg angewendet worden seien. Daraufhin glaubte ich einige Epileptiker, welche sich in der Anstalt befanden, nach dieser Richtung hin behandeln zu sollen. Hiebei hat sich nun gezeigt, dass das Bromkalium, in starken Dosen von 6 – 12 g täglich angewandt, die epileptischen Anfälle erheblich verminderte, bezw. zum Schwinden brachte, ja in mehreren Fällen vollständige Heilung herbeigeführt hat. Es ist mir ein Mann lebhaft in der Erinnerung, welcher eine typische Form von Epilepsie hatte und an einem Tage 2, am anderen Tage je Anfall bekam. Dieser Mann wurde durch das Bromkalium vollkommen geheilt.

Dagegen waren die Digitalininjektionen gegen die Epilepsie ohne Erfolg. Bei dieser Gelegenheit

ergab sich nun, dass die subcutane Anwendung von Digitalin ganz merkwürdige Erscheinungen zu Tag förderte, welche hier mitzutheilen von grossem Interesse sein dürfte.

Ich schicke voraus, dass das verwendete Digitalin von *Merk* stammte und als reines Präparat angesehen wurde. Es enthielt aber nach unsern jetzigen Erfahrungen wahrscheinlich eine gewisse Menge von Digitonin, der in den Digitalisblättern vorkommenden Saponinsubstanz.

Auf alle Fälle aber war von den aufs Herz wirksamen Glucosiden ein reichlicher prozentischer Antheil in dem Präparat vorhandene und zwar wohl das von *Schmiedeberg* so genannte Digitalin.

Während nun die Digitalis und das aus dieser Pflanze hergestellte Glucosid — das Digitalin zur Zeit, als diese Versuche gemacht wurden, nämlich in den 70er Jahren und auch später für gewöhnlich zur Verlangsamung der Pulsfrequenz und als Antipyreticum verwendet wurde, und man nach allgemeinen Erfahrungen dies auch von der Reinsubstanz erwarten musste, lieferte die subcutane Anwendung des Digitalins in einigermassen kräftigen Dosen gerade ein entgegengesetztes Resultat, nämlich eine Temperaturerhöhung und Vermehrung der Pulsfrequenz.

Die ersten mit kleinen Dosen beginnenden Injektionen, welche 1,5 mg nicht überstiegen, hatten zwar keine nennenswerthen Wirkungen; als aber die Dosis gesteigert wurde, fiel es auf, dass jeweils Fieber auftrat. Dieser Umstand veranlasste mich,

weitere Versuche anzustellen, um die Einwirkung der Injektionen auf die Körperwärme genauer zu studieren

Zu den Einspritzungen wurde zuerst eine Lösung von Digitalin in Alkohol und Wasser verwendet in dem Verhältniss von 1 Theil Digitalin auf 2 Theile Spiritus vini rectificatus und 198 Teile Wasser. Das Digitalin löste sich fast vollständig, während es in reinem Wasser unlöslich ist. Später verliess ich die alkoholische Lösung, weil ich bemerkte, dass sie zu schmerzhaft war, und weil die Lösung doch keine ganz vollständige war, und verwandte nun eine Lösung mit Glycerin in dem Verhältniss von 1 Theil Digitalin auf 20 Theile Glycerin und 180 Theile Wasser, wobei vollständige Lösung ohne Rückstand stattfand. In beiden Lösungen kamen sonach auf 100 Theile Flüssigkeit 0,5 Theile Digitalin

Aus der grösseren Versuchsreihe will ich nur einige Fälle mittheilen:

I. Fall.

Am 30. Juni 1870 wurden Vormittags 8 Uhr der 26 Jahre alten, seit mehreren Jahren mit Epilepsie behafteten weiblichen Kranke A. 2 mg Digitalin in alkoholischer Lösung unter die Haut des Nackens injiciert. Am Abend stieg die Temperatur auf 38,4 sank aber am folgenden Morgen wieder zurück auf 37,6.

1. Juli Morgens 8 Uhr fand eine nochmalige Injektion von 2 mg statt. Abends war die T. = 38,6.

2. Juli Morgens 8 Uhr T. = 37,1, Injektion von 2 mg. Abends T. = 38.

3. Juli Morgens 8 Uhr T. = 37,3. Wiederholte Injektion von 2 mgr Digitalin. Abends T. = 38,2.

Am 4. und 5. Juli wurden keine Injektionen gemacht. In der Nacht vom 4. auf den 5. sank die Temperatur auf 36,4 also unter die Normaltemperatur herab.

Nachdem durch diese 4 rasch auf einander folgenden Injektionen sich eine mässige Temperatursteigerung, welche an einem Tage die Temperatur 38,6 erreichte, constatiert war, auf welche Temperatursteigerung nach einer Pause von 1 Tage eine Temperaturerniedrigung eintrat, wurden am 6. Juli die Einspritzungen fortgesetzt.

6. Juli Morgens 7 Uhr T = 37,3, Puls = 92. Um 8 Uhr Injektion von 2 mgr Digitalin. Darauf stieg die Temperatur Nachmittags 1 Uhr auf 37,7 ging um 4 Uhr bereits zurück auf 37,2 und Nachts 12 Uhr auf 36,3.

7. Juli Morgens 7 Uhr betrug die T. = 37,7 bei 84 Pulsschl. Um 8 Uhr Injektion von 2 1/2 mgr Digitalin. Um 1 Uhr Nachmittags betrug die T = 39,8 und um 4 Uhr 40,3 also nahezu 3 Grad mehr als die ursprüngliche Körperwärme betragen hat. Während der Nacht sank sie wieder auf 36,3 zurück also fast 1^0 unter die ursprüngliche und 4^0 unter die höchste Nachmittags 4 Uhr erlangte Fiebertemperatur. Von Nachmittags 2 Uhr an bekam die Patientin Frieren, später Hitzgefühle, Kopfweh, Mattigkeit, Schmerz auf einer Seite, von 5 Uhr an Schweiss, Durst, bitteren Geschmack, Trockenheit der Zunge; Puls Abends 120.

8. Juli. Morgs. 7 Uhr T. = 38,5, Puls 77.
Um 8 Uhr T. = 37,4. Injektion von 2,5 milligr.
Um 1 Uhr T. = 39,3, Puls 112.
Um 4 Uhr T. = 40,5.
Abends 6 Uhr T. = 40,7, Puls 104.
Nachts 12 Uhr T. = 38,5.

Die Kranke hat gestern Abend und heute Morgen nicht gegessen. Das Kopfweh hat bis in die Nacht angedauert. Puls weich, 77 Schläge in der Minute. Sie klagte über starken Durst, müsse viel Wasser trinken, leichten Stiernschmerz, bittern Geschmack. Pupillen ziemlich weit. Hat während der Nacht geschwitzt. An der Einstichstelle wurde Schmerz geklagt, an andern Körperstellen nicht.

Abends 6 Uhr stellte sich starkes Kopfweh ein. Schon nach 3 Uhr bekam sie Frieren, dann Ohrensausen, weite Pupillen, Schweiss, bitteren Geschmack bei reiner Zunge, viel Durst.

Hat Nachts geschlafen.

9. Juli. Mrgs. 7 Uhr T. = 37,7, 96 Pulsschläge.
Nachm. 1 Uhr T. = 37,4 bei 112 Pulsschlägen.
„ 4 Uhr T. = 37,5.
„ 6 Uhr T. = 37,3, Puls 96.
Nachts 12 Uhr T. = 36,3.

An diesem Tage wurde keine Injektion mehr gemacht. Morgens war der Puls klein härtlich, Schweiss, weite Pupillen. Das Kopfweh hat abgenommen, dasselbe war während der Nacht bedeutender. Sie hat wenig geschlafen. Der Durst hat sich vermindert. An der Einstichstelle klagt sie Schmerz die Haut in der Umgebung geröthet, geschwollen. Bitterer Geschmack, kein Appetit,

sie hat seit gestern Mittag nicht gegessen. Unter dem linken Schlüsselbein wird Schmerz geklagt. Trockenheit im Mund; sie muss öfters urinieren, aber nie viel auf ein Mal und ohne Schmerz.

10. Juli, Mrgs 7 Uhr T. = 37,4, Puls 76.
Mittags 1 Uhr T. = 37,2.
Nachm. 4 Uhr T. = 37,4.
Abends 6 Uhr T. = 37,3, Puls 88.

Morgens ist der Puls unregelmässig, die Pupillen noch weit; Kopfweh und Magenweh bestehen noch; doch hat sie geschlafen. Seit einigen Tagen hat sie keine Stuhlentleerung gehabt.

Der Schmerz an der Einstichstelle nimmt ab. Abends blasses Aussehen, Brechneigung.

11. Juli. T. und Puls normal (T. zwischen 37,4 und 37,7, Puls 76) hatte Morgens Erbrechen, noch keinen Appetit, wenig Schlaf; Pupillen enger.

12. und 13. Juli. Normales Verhalten.

2. Fall.

Ganz analog war die Wirkung bei der 28 Jahre alten Epileptikerin H.

Dosen von 2 Milligr. Digitalin subcutan erhöhten die Temperatur um 0,5 bis $1,8^0$ C. 48 Stunden nach dem Aussetzen des Mittels sank die Temperatur auf 36^0.

Injektionen von 2,5 milligr steigerten die Körperwärme von 37,2 auf 39,5, also um $2,3^0$ — eine Dosis von 3 milligr von 36,2 auf $39,6^0$, also um $3,4^0$. In diesem Falle stieg der Puls von 74 Schlägen in der Minute auf 96.

Auch bei diesen Kranken begann die Temperatursteigerung mit einem Frostanfall. Während des Fiebers stellte sich Bitterkeit im Hals, Schwindelgefühl, Brechneigung ein. Die Pupillen zeigten keine deutliche Veränderung und blieben auch während der Fieberacme ziemlich eng.

3. Fall.

Noch deutlicher waren die Erscheinungen bei der 21 Jahre alten epileptischen E. Die Epilepsie war im 15. Lebensjahre aufgetreten. Die epileptischen Anfälle traten in der ersten Zeit alle 3 bis 4 Monate, später häufiger, fast täglich, immer mit Reissen im rechten Arm beginnend auf. Verschiedene angewandte Mittel hatten keinen Erfolg; auch auf Digitalininjektionen und Bromkalium war keine Besserung eingetreten.

Die Einspritzungen von Digitalin begannen am 30. Juni Morgens 8½ Uhr mit 2 milligramm.

Die Einspritzung verursachte einen brennenden Schmerz. Nachmittags stellte sich Frost, später Hitzegefühl und Kopfweh ein. An der Einstichstelle entstand eine schmerzhafte Geschwulst. Abends 7 Uhr war die T. = 39° C.

1. Juli. Mrgs. 8 Uhr T. = 37,7. Injektion von 2 milligr.

Abends T. = 38,7.

2. Juli. Morgs. 8 Uhr T. = 37,5. Injektion von 2 milligr.

Abends T. = 38,8.

3. Juli. Mrgs. T. = 37,3. Abermalige Injektion von 2 milligr.

Abends T. = 39,6.

4. Juli. Mrgs. 7 Uhr T. = 38,3, um 9 Uhr T. = 37. Keine Injektion.

Abends T. = 38. Nachts 12 Uhr T. = 37.3.

5. Juli. Mrgs. 7 Uhr T. = 37,7. Puls 90.

Mittags 1 Uhr T. = 37,2.

Machm. 4 Uhr T. = 37,5, 6 Uhr T. = 37,2. Puls 116.

6. Juli. Mrgs. 7 Uhr T. = 37,6. Puls 96. Injektion von 2 milligr. Digitalin.

Mittags 1 Uhr T. = 38,2.

Nachm. 4 Uhr T. = 37,7.

Nachm. 6 Uhr T. = 38,4.

Nachts 12 Uhr T. = 37,4.

7. Juli. Mrgs. 7 Uhr T. = 37,3. Puls 80. Injektion von 2,5 milligr. Digitalin.

Nachm. 1 Uhr T. = 40,2.

Nachm. 4 Uhr T. = 39,7. Puls 124.

Nachm. 6 Uhr T. = 39,5. Puls 100.

Zur Injektion wurde die Lösung in Glycerin und Wasser verwendet. Dieselbe verursachte kein Brennen. Nachmittags $3^1/_2$ Uhr war die Pulsfrequenz auf 124 gestiegen. Sie klagte seit 10 Uhr über Frieren, Kopfweh, laugenhaften Geschmack auf der Zunge und Schmerz an der deutlich geschwollenen Einstichstelle. Der Urin ist von wässriger Farbe. Sein spezifisches Gewicht 1001,5. Beim Kochen zeigt sich keine Trübung; er enthält keinen Zucker und keine Phosphate.

Nachts 12 Uhr beträgt die T. = 38^0 C.

8. Juli. Mrgs. T. = 37,2. Puls 88.

Die Pupillen sind etwas verweitert, reagieren auf Lichtreiz. Patientin hat wenig Appetit, keinen Brechreiz, reine Zunge, kleinen weichen Puls. Der Kopfschmerz hat wenig nachgelassen. Sie hat viel Durst, wenig Schlaf, zuweilen Seitenstechen, klagt noch Schmerz an der etwas geschwollenen Einstichstelle und laugenhaften Geschmack auf der Zunge. Die Haut ist feucht. Der Urin ist kaum gefärbt, sein spezifisches Gewicht 1006.

Abermalige Injektion von 2,5 milligr. Digitalin.

Mittags 1 Uhr T. = 39.
„ 4 „ T. = 40,7.
„ 6 „ T. = 40,9. Puls 127.
Nachts 12 „ T. = 38,3.

Abends 6 Uhr waren die Pupillen ziemlich weit, der Kopfschmerz heftig. Sie klagte Schwindel, Ohrensausen, schlechten Geschmack, keinen Appetit, Brechneigung, viel Durst. Sie hatte 128 härtliche Pulsschläge; seit 2 Uhr Frost, später Schweiss.

9. Juli. Mrgs. T. = 37,6. Puls 120. Keine Injektion.

Mittags 1 Uhr T. = 37,8. Puls 120.
Nachm. 4 Uhr T. = 37,3.
Nachm. 6 Uhr T. = 37,6. Puls 92.
Nachts 12 Uhr T. = 37.

Sie hat in der Nacht vom 8. auf 9. Juli wenig geschlafen, hatte vorher Erbrechen auch in der Nacht Uebelkeit, heute Morgen noch Stirnschmerz, Durst, Trockenheit im Munde, süssen Geschmack, keinen Appetit. Die Pupillen etwas enger, doch immer noch über mittelweit. Die Zunge ist feucht.

Sie klagt Schmerz an der Einstichstelle, in deren Umgebung die Haut geröthet und erysipelatös geschwollen ist.

Die Injektionen werden von heute an ausgesetzt.

10. Juli. Mrgs. T. = 37,4. Puls 92 etwas unregelmässig, klagt Kopfweh, Ohrensausen, viel Schweiss; Pupillen mittelweit, reagieren gut auf Lichtreiz. Die Kranke hat wenig geschlafen, seit 3 Tagen keine Stuhlentleerung. Die Einstichstelle ist weniger schmerzhaft und nicht mehr entzündlich geröthet.

Abends 7 Uhr T. = 36,6. Puls 80.

11. Juli. Rückkehr zur Norm.

Die Versuche bei 4 weiteren Kranken bestätigen die angegebenen Wirkungen. Bei Dosen von 2 milligr. zeigte sich nur eine mässige Steigerung der Körperwärme ca. 1^0 C., während noch geringere Mengen nahezu reaktionslos verliefen. Dagegen hatte eine Injektion von $2^1/_2$ milligr. und mehr regelmässig Temperatursteigerungen um 3 bis 4^0 C. zur Folge.

Aus allen diesen Versuchen geht nun hervor, dass das Digitalin in Form von Injektionen in grösseren Dosen die Körperwärme vermehrt und zwar um so mehr, je höher die Dosis gegriffen wird, auf welche Temperatursteigerung nach 16 bis 40 Stunden eine Temperaturerniedrigung unter das ursprüngliche Niveau folgt.

Die Temperatursteigerung beginnt 3 bis 4 Stunden nach der Einspritzung und kündigt sich durch einen Frostanfall an. Dann steigt die Temperatur ziemlich rasch; aber erst nach 4 weiteren Stunden pflegt das Maximum einzutreten. Von da an sinkt sie

wieder stetig und langsam und fällt nach etwa 16 bis 24 Stunden auf den niedersten Stand. Nur bei sehr hohen Dosen dauerte es nahezu 40 Stunden, bis der niederste Stand erreicht wurde.

Werden kleinere Dosen, 1 1/2 milligramm und weniger injiciert, so bemerkt man kaum eine Einwirkung auf die Temperatur. Hieraus erklärt sich, dass *Eulenburg* bei seinen Digitalininjektionen keinerlei Fiebererscheinungen beobachtete. Derselbe spritzte einen Kranken 1 1/4 milligramm davon unter die Haut ein. In der ersten Viertelstunde stieg die Temperatur um 0,2 Grad und sank in der 2ten um 0,2° unter das ursprüngliche Niveau. *Eulenburg* legte dieser Beobachtung indess keinen Werth bei und betrachtete die Steigerung als zufällig.

Es scheint übrigens in der individuellen Disposition zu Fieber eine gewisse Verschiedenheit obzuwalten. Während bei der ersten Kranken A. auf eine Einspritzung von 2 milligr. die Temperatur nur auf 38,0 bis 38,6 anstieg, betrug bei der 2. Kranken H. die Maximaltemperatur 38,8 und bei der 3. E., sogar einmal 39,6. Zugleich konnte man bei den 2 letzten Kranken mit jeder folgenden Injektion ein stärkeres Ansteigen des Fiebers gewissermassen eine Cumulation der Wirkung constatieren *).

Parallel mit der Temperatur verläuft die Pulscurve. Bei der ersten Kranken stieg die Pulsfrequenz

*) Es ist interessant zu constatieren, dass Krehl bei seinen zahlreichen Versuchen über fiebererzeugende Stoffe dieselbe Beobachtung gemacht hat, dass nämlich Thiere für nachfolgende Eingriffe immer empfindlicher werden (Archiv f. experimentelle Pathologie und Pharmacologie, Band 35, S. 222).

auf eine Injektion von 2½ milligr. Digitalin von 84 Schlägen innerhalb 9 Stunden auf 124 und am folgenden Tage auf eine gleich starke Dosis von 77 auf 112 Schläge.

Ebenso stieg auf die gleiche Dosis bei der 2. Kranken die Pulsfrequenz von 80 auf 112 und am folgenden Tage bei 3 milligr. von 80 auf 100.

Bei der 3. Kranken zeigte sich nach der ersten Injektion von 2½ milligr. eine Pulssteigerung von 80 auf 124 und am darauffolgenden Tage nach einer 2. Injektion der gleichen Dosis von 88 auf 128 Schläge.

Wie bei der Temperatur vergingen 3 – 4 Stunden bis eine Zunahme bemerkt wurde, der Pulsschlag selbst wurde härtlich und fühlte sich etwas kleiner an.

Ich habe mit dem Sphygmographen eine Reihe von Pulscurven während der Digitalinwirkung gezeichnet. Die Veränderungen, welche die Pulswelle erleidet, sind äusserst interessant. Zur Zeichnung der Curven wurde der Sphygmograph an der Art radialis angelegt.

Was nun zunächst den Rhytmus betrifft, so erlitt derselbe nur bei einen Kranken Sch. einmal eine bedeutende Unregelmässigkeit nach einer Einspritzung von 2,2 milligr. Digitalin in der Art, dass entweder die einzelnen Wellen ungleich lang wurden, oder dass 2 Wellen zu einer einzigen grösseren verschmolzen. Auch machte sich der Einfluss der Respiration deutlich geltend, indem die ganze Pulscurve sich aus Gruppen von je 3 Wellen zusammensetzte, an deren Ende die Curve tiefer herabsank.

Eine weitere Aenderung erlitt die Höhe der Pulswelle, welche nur noch die Hälfte oder 2 Drittel des ursprünglichen Wellenberges besass.

Die wichtigste Aenderung erlitt der Typus selbst. Die aufsteigende Wellenlinie wurde steiler, der Wellenberg spitzer, die absteigende Welle zeigte eine stärkere Unterbrechung und die grosse Jncisur sank herab und erreichte zum Theil fast die Curvenbasis, wodurch der den fieberhaften Zuständen eigenthümliche Pulsus dicrotus erzeugt wurde. Besonders deutlich zeigte dies die Pulskurve der Kranken A.

Diese Aenderungen zeigten sich am deutlichsten zur Zeit der höchsten Temperatur und Pulsfrequenz und verloren sich mit dem Nachlass des Fiebers ziemlich rasch.

Hand in Hand mit der veränderten Temperatur und Pulsfrequenz traten eine Reihe krankhafter subjektiver Erscheinungen auf. Zunächst klagten die Kranken 3 bis 4 Stunden nach der Injektion über mehr oder minder starkes Frieren, jedoch nur nach Einspritzung von grösseren Dosen. Injektionen von weniger als 2 milligr. erzeugten in den von mir beobachteten Fällen keinen Frostanfall, überhaupt keine subjektiven Erscheinungen und die Kranken konnten ihren Geschäften nachgehen. Nach der individuellen Empfindlichkeit scheinen übrigens kleine Verschiedenheiten vorzukommen.

Einige Zeit nach dem Frostanfall tritt in der Regel des Gefühl von Hitze auf, worauf reichlicher Schweiss folgt. Bei zunehmender Hitze klagen die Kranken über Kopfweh, besonders Stirnschmerz und Reissen in den Schläfen, Schwindel, zuweilen

starkes Ohrensausen ferner über Appetitlosigkeit, schlechten — bittern, laugenhaften oder süsslichen Geschmak Trockenheit im Munde, viel Durst, Uebelkeit, Brechneigung und wirkliches Erbrechen. Der Stuhl ist zurückgehalten. Wiederholt wird Schmerz in der linken Seite angegebun. Die Pupillen sind während der Digitalinwirkung in der Regel etwas erweitert. An der Einstichstelle wird lebhafter Schmerz geklagt, der sich besonders zur Zeit des Frostes bemerklich macht und auch nachher noch Stunden bis ein bis zwei Tagelang andauert. Die Haut in der Umgebung dieser Stelle röthet sich und schwillt erysipelatös an. Doch kam es nie zur Abscessbildung.

Bemerkenswerth sind die Veränderungen im Urin. Fast constant ist in den ersten 12. bis 18. Stunden nach der Einspritzung des spezifische Gewicht und die procentische Harnstoff ausscheidung vermindert[1]).

Bei einer der Kranken J. betrug am Tage vor der Einspritzung des spezifische Gewicht des Urins 23. Juli Morgens 1023 mit 2,62 % Harnstoff
Abends 1023,5 mit 2,65 % Harnstoff.

Am folgenden Morgen um 9 Uhr wurde 1,8 milligr. Digitalin unter die Haut injiciert. Danach betrug das specifische Gewicht des um 10 Uhr gelassenen Urins 1011 mit 1,02 % Harnstoff und Abends 6 Uhr 1019 mit 1,68 % Harnstoff.

Bei einer andern Kranken A. betrug am Tage vor der Einspritzung das spez. Gewicht des Urins

[1]) Die Untersuchung des Harnstoffgehalts geschah nach der Liebig'schen Titriermethode mittelst salpetersauren Quecksilberoxyds.

Morgs 1031 und Abends 1016,5 mit Mrgs. 2,95% und Abends 1,43% Harnst.

Am Tage nach der Injektion betrug das spez. Gewicht des Urins Morgs 1011 u. Abds. 1013 und der Harnstoffgehalt Morgs 0,96 und Abds. 1,24.

Man sollte annehmen, dass, wie bei jedem gewöhnlichen Fieber, die Verminderung des spezifischen Gewichts und des Harnstoffgehalts des Urins durch vermehrte Absonderung desselben compensiert würde.

Allein genaue Untersuchungen ergaben im Gegentheil, dass die Harnmenge nicht vermehrt sondern eher vermindert war.

Bei der Kranken Sch. habe ich die abgesonderte Urinmenge vor und nach der Injektion gemessen und den Harnstoffgehalt durch Titration bestimmt.

Danach wurden am 1. Sept. am Tage vor der Injektion von 1 3/4 milligr Digitalin innerhalb 24 Stunden 2205 Gramm Urin gelassen und am Tage der Injektion selbst blos 1403 gramm.

Die Menge des ausgeschiedenen Harnstoffs wurde bestimmt am Tage vor der Injektion auf 23,93 gramm in 24 Stunden, am Tage der Injektion selbst auf 20,46 gramm.

Nach Tageszeiten und Stunden ergab sich folgendes

a) Tag vor der Einspritzung:

Der am 1. Sept. von Mrgs. 10 bis Abds. 8 Uhr entleerte Harn wog 1025 gramm. Sein spez. Gewicht war 1015, die Farbe hellstrohgelb mit etwas schleimigem Niederschlag Harnstoffgehalt 1,1% = 11,275 gramm: pro Stunde 1,1275.

In der Nacht vom 1. Sept. 8 Uhr bis 2. Sept. Mrgs. 10 Uhr wurden 1030 gramm Urin gelassen. Das spez. Gewicht desselben war 1013,5 die Farbe hellstrohgelb, kein Bodensatz.

Der Harnstoffgehalt wurde zu 1,01% = 10,403 gr. pro Stunde: 0,904 gramm gefunden.

Dazu kommt noch der um 10 1/2 gelassenen Urin in der Menge v. 150 gramm; derselbe ist hell strohgelb ohne Bodensatz. Sein spez. Gewicht = 1017. Harnstoff = 1,5% = 2,250 grm.

b) nach der Einspritzung.

Am 2. Sept. Nachm. 1 Uhr wurden 100 gramm Harn gelassen; derselbe ist von röthlicher Farbe und stark getrübt. Spez. Gew. 1018 Harnstoffgehalt 1,78% = 1,78 gramm; pro Stunde: 0,71 gramm.

Um 5 1/2 Uhr wurden 200 gramm Urin von hellweingelber Farbe, kaum getrübt ohne Bodensatz entleert das spez. Gewicht ist 1023. Der Harnstoffgehalt 2,06% = 4,12 gramm.

In der Nacht vom 2. auf den 3. Septbr. wurden 883 gramm Harn von strohgelber Farbe und mit Spuren von Bodensatz entleert, das spez. Gewicht dasselbe ist 1017, der Harnstoffgehalt 1,3% = 11,479 gr.

Am 3. Sept. Mrgs. 10 1/2 werden 220 gr. Harn von röthlicher Farbe und stark getrübt entleert. Spez. Gewicht 1017. Harnstoffgehalt 1,40% = 3,09.

Es wurde sonach Urin entleert am Tage vor der Einspritzung 1025 + 1030 + 150 = 2205 gr. mit einem spez. Gewicht vom 1015, 1013,5, 1017 und Harnstoffgehalt 11,275 + 10,403 + 2,250 = 23,93 gr. am Tage der Einspritzung selbst 100 + 200

+ 883 + 220 = 1403 mit einem spezif. Gewicht v. 1018, 1023, 1017, 1017 und einem Harnstoffgehalt von 1,78 + 4,12 + 11,47 + 3,09 = 20,46 gr.

Am folgendem Tage 3. Sept. betrug die ausgeschiedene Harnstoffmenge von Mrgs. 10 1/2 bis Abends 5 Uhr in 750 gramm hellstrohgelben Urins von 1015,5 spez. Gew. 1,25 % = 9,375 gramm, pro Stunde 1,442 gramm während am Tage vor der Einspritzung pro Stunde 0,99 und am Tage der Einspritzung selbst 0.85 gramm pro Stunde secerniert wurden.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, dass am Tage der Injektion die ausgeschiedene Harnstoffmenge vermindert und am darauffolgendem Tage fast um die Hälfte vermehrt war.

Der letzte Versuch stimmt mit dem andern vorher erwähnten nur in Bezug auf das spez. Gewicht nicht ganz überein, indem hier das spez. Gewicht nach der Einspritzung etwas höher ausfiel und zwar selbst höher als am Tage vor der Digitalininjektion Das rührt aber daher, weil die entleerte Urinmenge nach der Einspritzung bedeutend vermindert also entsprechend bedeutend saturierter war, was bei den anderen Kranken nicht der Fall gewesen ist.

Das Ergebniss der mitgetheilten Versuche lässt sich nun in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Das Digitalin in grösseren Dosen injiciert erzeugt einen vorübergehenden fieberhaften Zustand.

2. Die Temperatur des Körpers kann um 3 bis 4^0 C. erhöht werden.

3. Die Pulsfrequenz wird vermehrt.

4. Das Digitalin erzeugt eine Reihe von subjektiven Erscheinungen, welche sich zum grössten Theil auf den fieberhaften Zustand selbst zurückführen lassen.

5. Die Harnabsonderung ist vermindert.

6. Das spezifische Gewicht des Harns ist in der Regel geringer.

7. Die Harnstoffausscheidung ist im Anfang verringert, später vermehrt.

8. Die Wirkung auf die Harnstoffausscheidung zeigt sich früher als die auf die Temperatur.

9. Die Spannung im arteriellen Gefässsytem scheint vermehrt zu sein. Damit stimmen die bekannten Versuche von *Traube* u. A. überein.

10. Am Ende der Digitalinwirkung sinkt die Temperatur unter die Norm und die Harnstoffausscheidungen werden vermehrt.

11. Kleine Dosen üben auf Puls und Temperatur keinen merklichen Einfluss aus, wohl aber auf die Harnstoffausscheidung.

Beim Versuche, die genannten Erscheinungen zu erklären, kann man zunächst von 2 Hypothesen ausgehen.

Die eine Annahme hierüber hat ausgesprochen, dass die auf die Injektion folgende örtliche Entzündung die Ursache der Fieberbewegung sei. Nach Saponininjektionen sind ja leichte Fieberbewegungen gesehen worden. Indess ist diese Annahme nicht wahrscheinlich; einmal waren die örtlichen Erscheinungen gering, zur Abscedierung kam

es nie. So kleine örtliche Entzündungsheerde rufen ein so hohes Fieber für gewöhnlich nicht hervor. Dann aber fiel das Fieber allemal typisch nach 10—12 Stunden ab, zu einer Zeit, wo die örtlichen Reizungsanscheinungen nach der Injektion noch deutlich weiter bestanden.

Es ist darum viel wahrscheinlicher anzunehmen dass die Fieberbewegungen als eine allgemeine Reaktion auf das in dem Kreislauf resorbierte Digitalin anzusehen sind.

Nimmt man diese Hypothese an, so kann man die weitere Fragestellung so spalten, ob das Fieber nach Digitalin nur eine seltene Ausnahmserscheinung eine sogenannte conträre Reaktion oder eine typische Folge des aufgenommenen Arzneistoffes sei.

Die Antwort kann nur im letzteren Sinne bejahend ausfallen. Alle mal habe ich, wenn ich die Dosis des Digitalins nur hinreichend hoch wählte und zwar bei etwa 8 verschiedenen Kranken typische Fieberbewegungen danach eintreten sehen. Die Grenze zwischen den indifferenten und den wirksamen Dosen ist zwar ziemlich scharf in dem Sinne, dass sie bei dem von mir verwendeten Präparat etwa bei 2 milligr. für den Menschen gelegen ist. So oft ich über 2 milligr. gebrauchte, kam und zwar verstärkt mit der Steigerung der Dosis die fieberhafte Erhöhung der Temperatur zu Stande. Bei etwa 12 von mir ausgeführten Injektionen mit Gaben von $2^1/_2$ bis 3 milligr. kam jedesmal starkes Fieber.

Wie kommt es nun, dass bei diesen Injektionen so starkes Fieber auftritt, und bei inneren Dar-

reichung von Digitalis sowohl als von Digitalin kein Fieber erfolgt?

Eine annehmbare Erklärung kann man einstweilen darin finden, dass vom Magen aus die Digitalisbestandtheile so ausserordentlich langsam resorbiert werden, dass in der Circulation so grosse Mengen, wie man sie durch die Injektion auf einmal ins Blut bringt, vom Magen aus nicht zur Wirkung gelangen können. Auch ist der zeitliche Verlauf verschieden. Das Fieber war bei meinen Versuchen jeweils in 10—20 Stunden wieder vorüber, während eine Digitalinwirkung vom Magen aus tagelang anhält.

Dass übrigens bei den Digitalininjektionen, mit dem von mir verwendeten Merk'schen Präparat etne wirkliche Digitalinwirknng vorliegt und dass nicht ausschliesslich die andere im genannten Präparate noch vorhandene Glucoside - Digitonin und gewisse Spaltungsprodukte derselben wirksam sind, geht aus den neben dem Fieber einherlaufenden weiteren Erscheinungen hervor. Hier ist zunächst zu nennen des Auffallen einzelner Systolen in der Pulscurve und der unregelmässige Puls, welcher bei einigen Kranken zn beobachten war. Ferner gehören dahin die erweiterten Pupillen das Kopfweh und Erbrechen - Erscheinungen, welche auch bei innerer Darreichung am Ende auftreten.

Ein weiterer Beweis liegt in der starken Harnstoffausfuhr, welche nicht nur bei grossen sondern auch bei kleineren Dosen constatiert wurde. Freilich am 1. Tage nach der Einspritzung war die Harnstoffausscheidung vermindert. In dem einen oben

ausführlich mitgetheilten Falle betrug vor der Injektion die ausgeschiedene Haarnstoffmenge auf den Tag 23,93 gr. auf die Stunde 0,99 gr. am Tage der Einspritzung 20,46 gr. pro Stunde 0,85.

Am folgenden Tage aber betrug die ausgeschiedene Haarnstoffmenge pro Stunde 1,44 gr., was auf den Tag etwa 34 gr. ergeben würde.

Es wurden also am Tage der Injektion & am folgenden Tage zusammen pro Stunde 0,85 + 1,44 = 2,29 sonach auf einen Tagen berechnet pro Stude 1,145 gr. Harnstoff entleert, was auf den ganzen Tag ca 27,50 gr. ergiebt.

Wenn also auch am 1. Tage die ausgeschiedene Harnstoffmenge vermindert erscheint, beträgt sie an beiden Tagen zusammen doch beträchtlich mehr als vor der Injektion, so dass als Gesammtwirkung eine vermehrte Harnstoffausscheidung zu Stande kommt.

Aus diesen Mittheilungen geht zur Genüge hervor, dass die Digitalininjektionen bei sonstiger Verschiedenheit der Wirkung doch in vielen wesentlichen Punkten mit der innern Darreichung der Digitalis übereinstimmen. Es ist nur das hohe Fieber nach den Injektionen, was diese auszeichnet, und dieses hohe Fieber stellt sich nur nach grossen Dosen ein. Kleinere Dosen machen schon weniger oder kein Fieber und nähern sich damit bereits der Digitaliswirkung per os, und bilden einen Uebergang zu derselben. Immerhin ist aber die conträre Wirkung der grossen Dosen äusserst merkwürdig und man ist beinahe versucht dem homöopathischen Grundsatze ὁμοια ὁμοιοις hier beizupflichten.

Man wird nun fragen: Wie entsteht durch die Injektionen von Digitalin so starkes Fieber?

Verfolgen wir einen Fieberanfall nach Digitalininjektion von Anfang bis zu Ende, so fällt uns die grosse Aehnlichkeit desselben mit infektiösen Fiebern auf, wir glauben fast einen Malaria Fieberanfall vor uns zu haben. Infektiöse Fieber entstehen dadurch, dass irgend welche pathogene Bakterien in den Körper gelangen. Das Fieber entsteht aber nicht sofort, sondern erst, wenn die Bakterien im Körper und auf Kosten desselben eine Zeitlang fortgewuchert, sich vermehrt und gewisse Stoffwechselprodukte an's Blut abgegeben haben. Solche Stoffwechselprodukte sind die Toxine, die man zu den Alcaloiden zählt und die Toxalbumine. Haben sich solche Stoffe im Blute in grösserer Menge angesammelt, so erzeugen sie Fieber und diese Fieberanfälle haben eine auffallende Aehnlichkeit mit den durch Injektionen von Digitalin erzeugten Fieberanfallen. Auch durch Einspritzen von putriden Flüssigkeiten in's Blut von Thieren hat *Bergmann* das Auftreten von Fieber beobachtet, in welchem die Temperatur um 3 bis 4^0 zunahm und den Puls beschleunigt wurde, worauf nachträglich ein Sinken der Temperatur und der Pulsfrequenz eintrat. Man nimmt allgemein an, dass dieses Fieber durch in den Fäulnissprodukten enthaltene Toxine bezw. Toxalbumine erzeugt wird. So kann man das Digitalin oder die in demselben enthaltenen Glucoside in ihrer Wirkung in die gleiche Reihe mit den beim Wachsthum der Bakterien sich abscheidenden Toxinen stellen. Ein grosser Unterschied liegt aller-

dings darin, dass sich Toxine immer neu bilden und dadurch fermentartig wirken, während auf Digitalin-injektion immer nur ein Fieberanfall kommt.

Aehnlich wie Digitalin wirkt auch Coffein temperaturerhöhend *(Schuls)*; aber Dosen, welche die Temperatur nur um 1 bis 1 $^1/_2{}^0$ steigern führen den exitus letalis herbei.

Auch Curare ist ein Mittel, mit welchen man nach Untersuchen von Sigmund *Fleischer* (Pflüger's Archiv für Physiologie 2) die Temperatur erhöhen kann. Dosen von 2—5 milligr. einem Kaninchen eingespritzt erhöhen der Temperatur vorübergehend um nahezu 1 gr. Grössere Dosen wirken letal.. Bei nahezu letaler Dosis folgt auf die Temperatur-erhöhung eine auffallende und anhaltende Abnahme der Körpertemperatur. Auch bei Hunden wird ein gleiches Verhalten beobachtet.

Was nun die Entstehung des Fiebers anlangt, will ich mich zunächst an die Fiebertheorie *Samuels* halten (S. Realencyclopaedie v. Eulenburg Band V S. 279), die er übrigens selbst nur als eine Hypothese betrachtet.

Er geht von dem Satze aus, dass die Wärmeproduktion allein noch nicht das Fieber ausmache dass auch die gestörte Herzaktion. die Störungen des Sensoriums, der Frost als selbständige Fiebererscheinungen zu betrachten sind.

Untersuchungen *Samuels* haben gezeigt, dass es die ruhende Muskulatur ist, welche den stillen Heizapparat des Organismus bildet, die Ausschaltung der Extremitätenmuskulatur allein schon genüge um aus einem homöothermen Thiere ein poe-

kilothermes zu machen, bei welchem die Eigenwärme mit der äusseren Temperatur steige und falle. Ueber die Wirkung der Muskeln auf die Wärmebildung werfen folgende von ihm gemachte Versuche ein deutliches Bild.

Das in die Muskeln einströmende arterielle Blut enthält in 100 Cc. 7,31 Theile Sauerstoff und 0,84 Kohlensäure, das venöse Blut aber während der Muskelaktion 4,28 Sauerstoff und 2,40 Kohlensäure. Aber auch in der Ruhe der Muskeln führt es noch 5 Sauerstoff und 2.50 Kohlensäure mit. Wird hingegen der Muskelnerv durchschnitten, so fliesst das Blut aus den Venen unverändert ab mit 7,20 Sauerstoff und 0,84 Kohlensäure.

Die stille Oxydation findet also nur unter dem Einfluss der Nerven statt und schwindet mit deren Lähmung. Daraus geht hervor, dass die Muskelnerven d. h. deren Ganglion in den Centralorganen sich in permanenter Erregung befinden. Sie gehören demnach der Reihe der automatischen Ganglien an.

Speziell für das Fieber habe *Heidenhein* (Pflüger's Archiv Bd. II pag. 502) nachgewiesen, dass die Temperatur der Muskeln die des Blutes im linken Herzen übertrifft. Automatische Centren regieren die Herzbewegung und Regulation, ebenso wie die Gefässnerven. Da keine Erregung ohne Reiz stattfinden kann, so müssen den automatischen Ganglien Ganglienreize auf dem Bluweg continuierlich zugeführt werden. Wie in der Oeconomie des Organismus die Ganglienreize eingeschaltet sind, darauf wirft die Beobachtung Licht, dass Harnstoff und Hippursäure specifische Einwirkungen auf das Re-

flexhemmungscentrum ausüben. Eine vermehrte Bildung dieser bereits physiologisch gebildeten automatischen Ganglienreize wäre nach der gegebenen Analyse der Fiebererscheinungen, das Fieber hervorzurufen am besten geeignet. Die Pyrogenie bedarf dann keiner fremden pyrogenen Stoffe, sie operiert mit physiologischen Postulaten.

Nach dieser Fiebertheorie würde sich das Auftreten von Fieber nach Digitalininjektionen auf die einfachste Art erklären. Aus dem im I. Theil dieser Arbeit mitgetheilten Versuchen geht hervor, dass die erste Erscheinung nach Digitalininjektionen die verminderte Harnstoffausscheidung ist. Es wird also Harnstoff im Blute zurückgehalten; diese im Blut befindliche das normale Mass übersteigende Harnstoffmenge muss nun noch den Annahmen *Samuels* stärkeres Fieber hervorrufen. Ist diese Annahme richtig, so muss man auch dadurch, dass man dem Blute Harnstoff direkt von Aussen zuführt eine Temperatursteigerung künstlich hervorrufen können. Diese Versuche sind gemacht worden aber mit zweifelhaften Erfolge. Einspritzungen von Harnstoff in's Blut erzeugen kein deutliches Fieber. Damit muss die ganze Theorie fallen!

Und dennoch durfte ein wahrer Kern in den Behauptungen stecken. Nur ist es wahrscheinlich nicht der Harnstoff selber, sondern eine Vorstufe desselben, welchem die fiebererregenden Eigenschaften zukommen. Es scheinen mir die ersten Umwandlungsprodukte der Eiweisskörper, also eine Art von Albuminen, die man wohl auch bei den infektiös wirkenden Bakterienarten als Toxalbumine bezeichnet,

diejenige Rolle zu spielen, welche *Samuel* dem Harnstoff zuschreibt.

Ich will hier nur auf die zahlreichen Versuche hinweisen, welche zeigen, dass verschiedene Stoffe insbesondere verschiedene Eiweiskörper, ins Blut eingespritzt, Fieber erzeugen. Besonders möchte ich die Injektionen von Leucin ein in Darm regelmässig auftretendes Eiweissumsetzungsprodukt erwähnen, dessen Injection im Stande ist, starkes Fieber zu erzeugen (verl. Krehl's Versuche im 35. Band des Archivs für Pathologie und Pharmakologie).

Auch beim Menschen hat man gelegentlich der Versuche mit der Transfusion mit Tierblut, und bei der Einspritzung mit Peptonen und Tuberkulin bemerkt, dass nach solchen Einspritzungen starkes Fieber auftritt.

Die ganze Fiebertheorie ist übrigens auch nach den jetzigen Erfahrungen noch recht dunkel und auch die in dieser Arbeit mitgetheilten Untersuchungen sind nicht wohl im Stande, die Fieberbewegungen zu erklären. Immerhin durften sie einen neuen Beitrag zu dem gesammelten Material bilden, mittelst dessen einmal die Frage lösbar sein wird.

Was nun die Beziehungen der Digitalininjektionen zur Epilepsie anlangt, so haben sich, wie ich schon im Anfang hervorhob die auf das Mittel gesetzten Hoffnungen nicht erfüllt. Ich habe keine Abnahme der epileptischen Anfälle bei den mit Digitalin behandelten Kranken zu verzeichnen gehabt. Im Gegentheil schienen sich bei einzelnen Kranken die epileptischen Anfälle eher zu vermehren als zu vermindern. Ja einige Male konnte ich constatieren,

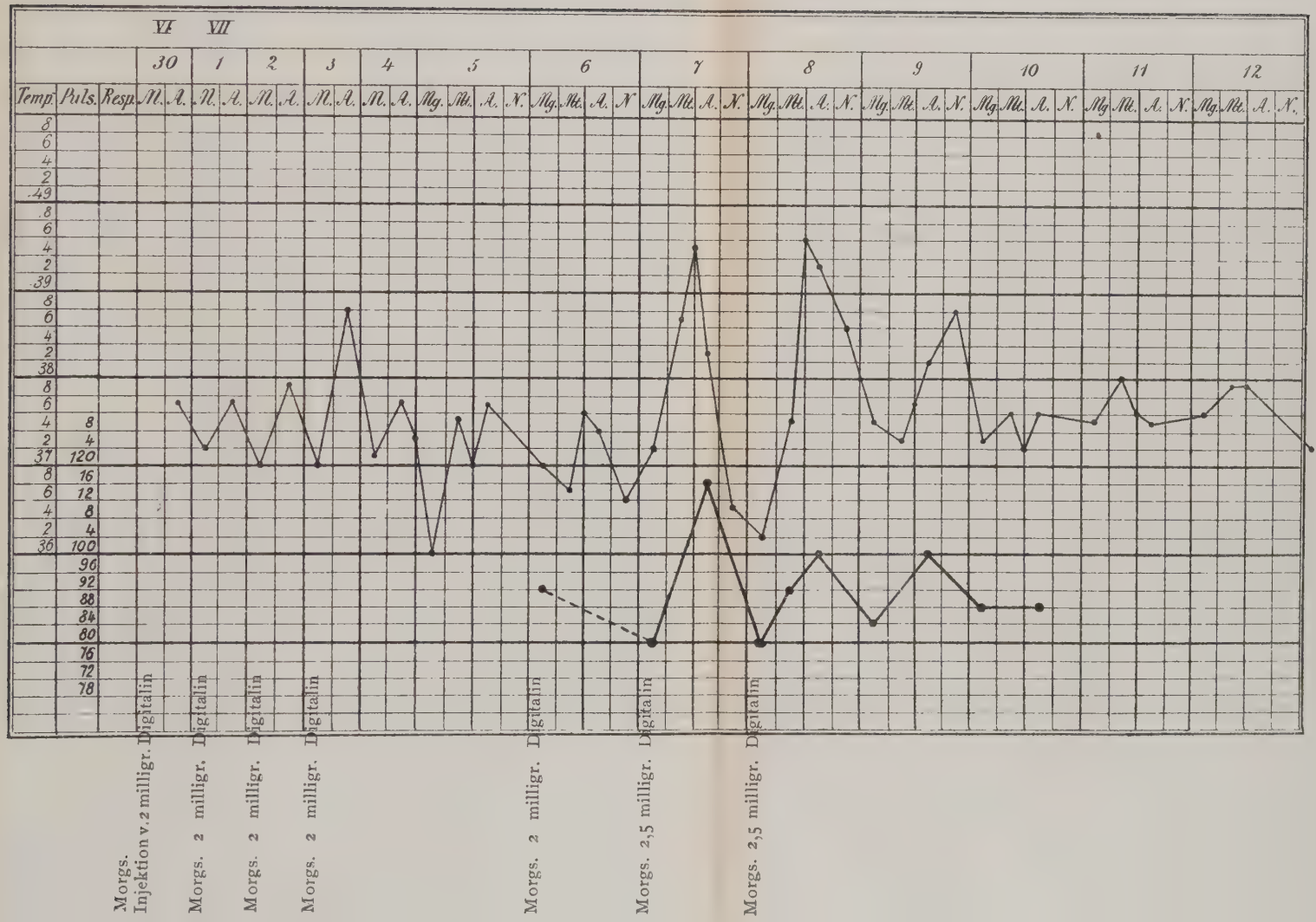
dass einige Zeit nach der Injektion ein Anfall auftrat, wo ich vermuthete, dass die Digitalinwirkung daran Schuld war. Es ist dies auch sehr wohl denkbar. Wenn durch die Anwendung von Digitalin ein Reizzustand in den Gefässnerven bezw. deren Ganglien erzeugt und dadurch eine Verengerung der Gefässe bewirkt wird, und zwar auch der Gefässe des Gehirns und wenn dadurch der Blutzufluss nach diesen Theilen gehemmt wird, so sind alle Bedingungen gegeben um nach *Kussmaul* und *Tenner* bei den dazu veranlagten Personen einen epileptischen Anfall auszulösen. Auf jeden Fall konnten die bei diesen Versuchen gemachten Beobachtungen nicht dazu aufmuntern, die Digitalininjektionen noch weiterhin gegen die Epilepsie anzuwenden. Besonders gilt dies von grösseren Dosen; ich möchte aber nicht unterlassen, vor der subkutanen Anwendung grösserer Mengen von Digitalin, wie sie *Fronmüller* u. a. empfohlen, zu warnen.

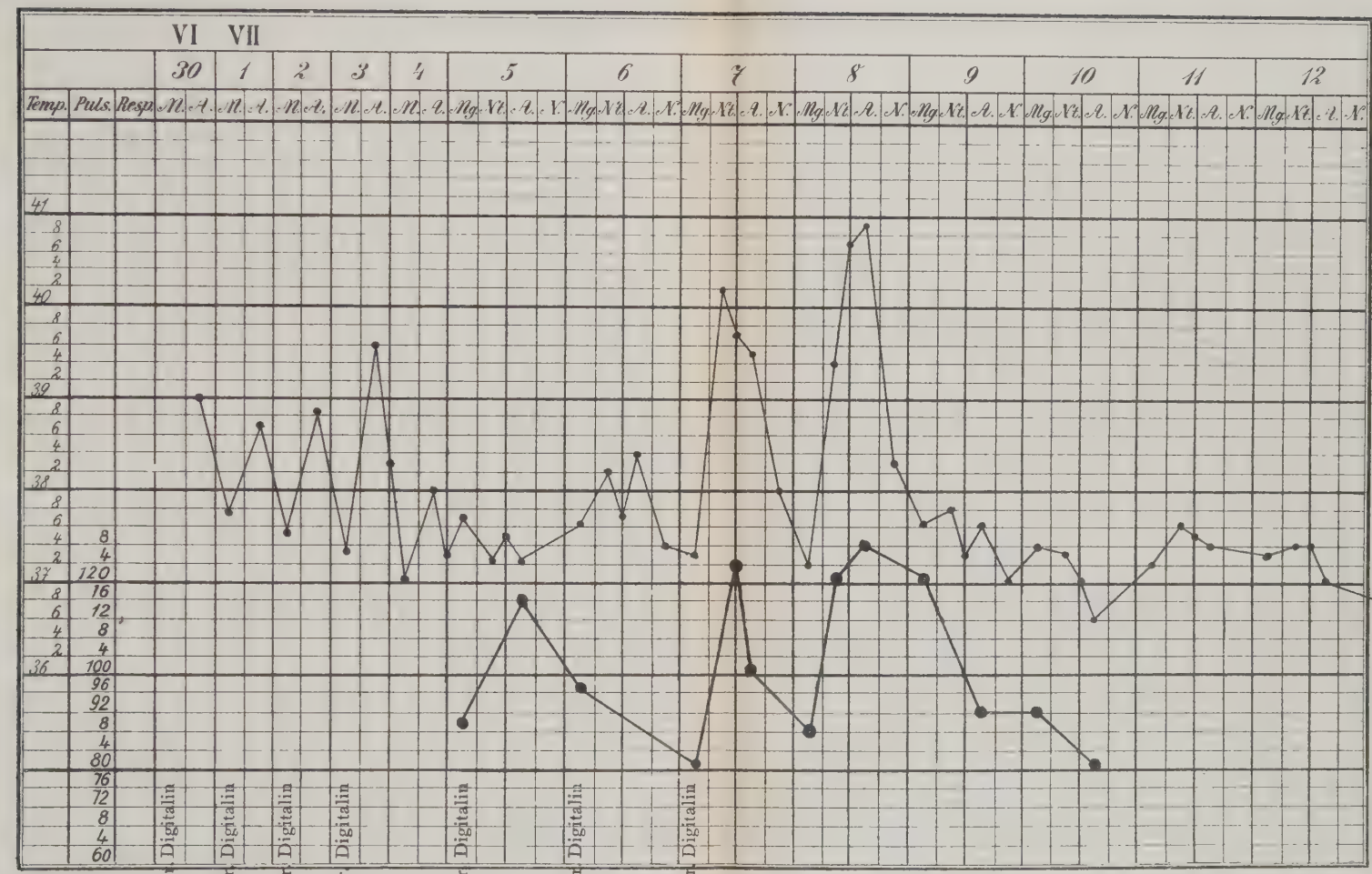
Lebenslauf.

Ich, Franz Karl Brenzinger, badischer Staatsbürger, bin geboren am 29. Januar 1837 zu Kandern, Sohn des † prakt. Arztes, Franz Brenzinger, zuletzt in Lörnach. Nach Besuch des Lyceums in Freiburg i. B. erwarb ich mir im Juli 1856 das Reifezeugniss in Freiburg und bezog im Oktober 1856 die Universität daselbst, bestand im Frühjahr 1859 die medicinische Vorprüfen, mit dem Prädikate „vorzüglich befähigt." Der ärztlichen Staatsprüfung unterzog ich mich in Karlsruhe und wurde am 31. Mai 1860 mit der Note „gut befähigt", als Arzt approbiert.

Nach dem Statsexamen begab ich mich nach Paris zum Besuch der dortigen Spitäler; wurde nach der Rückkehr Assistent am medicinischen Krankenhause in Freiburg; im Mai 1862 Assistentarzt an der Heil- und Pflegeanstalt zu Pforzheim und am 4. Mai 1875 Bezirksarzt in Buchen.

Die vorgelegte Dissertation habe ich selbständig verfasst.


VI VII
30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Temp. Puls. Resp.
M. A. M. A. M. A. M. A. M. A. Mg. Mt. A. N. Mg. Mt. A. N. Mg. Mt. A. N. Mg. Mt. A. N. Mg. Mt. A. N. Mg. Mt. A. N. Mg. Mt. A. N. Mg. Mt. A. N. Mg. Mt. A. N. Mg. Mt. A. N. Mg. Mt. A. N.
8 6 4 2 37 8 6 4 2 38 8 6 4 2 39 8 6 4 2 40 8 6 4 2 41 8 6 4 2 42 8 6 4 2 43
8 4 16 12 8 4 100 96 92 88 84 80 76 72 68
Morgs. Injektion v. 2 milligr. Digitalin
Morgs. 2 milligr. Digitalin
Morgs. 2 milligr. Digitalin
Morgs. 2 milligr. Digitalin
Morgs. 2 milligr. Digitalin
Morgs. 2,5 milligr. Digitalin
Morgs. 2,5 milligr. Digitalin

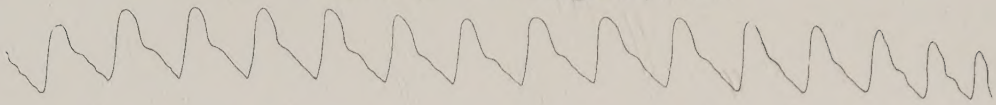

VI VII
30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Temp. Puls. Resp.
M. A. Mg. Nt. N.
41
40
39
38
37
36
Digitalin
Morgs. 8½ Uhr Injektion v. 2 milligr.
Mrgs. 8½ 2 milligr.
Mrgs. 8½ 2 milligr.
Injekt. v. 2 milligr.
Injekt. v. 2 milligr.
Injekt. v. 2,5 milligr.
Injekt v. 2,5 milligr.

Anlage III.

Sphygmographen Curven.

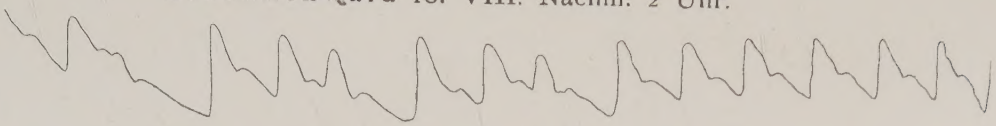
Schenkenwald 10. VIII. Mrgs. $8^3/_4$ Uhr.

Vor der Injektion



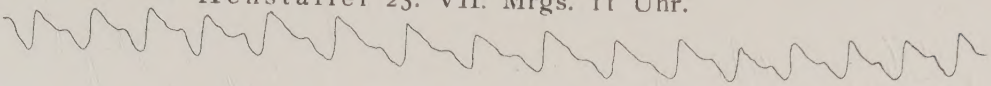
Schenkenwald 10. VIII. Nachm. 2 Uhr.

5 Stund. nach Einspritzg. v. 0.2 milligr. Digitalin



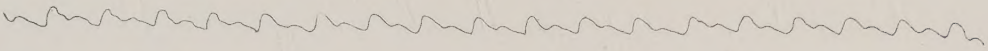
Achstaller 23. VII. Mrgs. 11 Uhr.

Am Tage vor der Einspritzg.



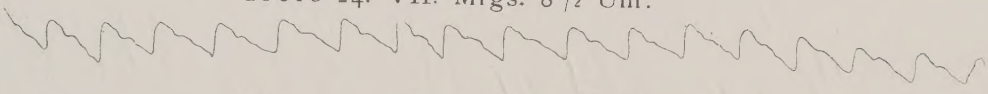
Achstaller 24. VII. Nchm. $2^1/_2$ Uhr.

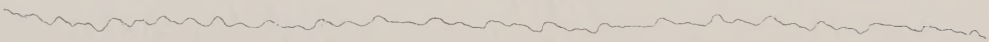
5 Stund. nach d. Einspritzg. v. 2,25 milligr. Digitalin.



Isele 24. VII. Mrgs. $8^1/_2$ Uhr.

Vor der Einspritzung



Isele 24. VII. Nachm. $2^1/_2$ Uhr.

6 Stunden n. Injection von 2 milligr. Digitalin